



Inhalatiecorticosteroiden zijn niet zinvol bij jonge kinderen met luchtwegklachten

Siebrig Schokker, Elisabeth Kooi, Tjalling de Vries, Paul Brand, Paul Mulder, Eric Duiverman, Thys van der Molen

Inleiding

Huisartsen zien regelmatig jonge kinderen met luchtwegklachten zoals hoesten, piepen en benauwdheid. Ongeveer eenderde van alle kinderen krijgt voor het 3e jaar minstens één keer te maken met piepen.^{1,2} Vaak worden deze klachten uitgelokt door virale infecties. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat de klachten in de loop van de tijd spontaan verdwijnen bij tweederde deel van de kinderen. Daarom spreekt men ook wel van *transient wheeze*. Een minderheid van de kinderen houdt klachten die later vaak als astma worden aangeduid: *persistent wheeze*.¹ Huisartsen schrijven

bij deze recidiverende luchtwegklachten vaak inhalatiecorticosteroiden (ICS) voor – de eerste keuze voor een onderhoudsbehandeling van astma.^{3,4}

De diagnose astma is moeilijk te stellen bij kinderen onder de 5 jaar. Het is daarom lastig te bepalen welke kinderen baat hebben bij behandeling met ontstekingsremmers.⁵ Onderzoek naar de effectiviteit van ICS bij jonge kinderen met astma laat positieve resultaten zien.⁶⁻⁹ Er is echter nog geen klinische trial uitgevoerd in de eerste lijn, waar de meeste kinderen met recidiverende luchtwegklachten worden behandeld, waardoor de rol van ICS bij

Samenvatting

Schokker S, Kooi EMW, De Vries TW, Brand PLP, Mulder PGH, Duiverman EJ, Van der Molen T. Inhalatiecorticosteroiden zijn niet zinvol bij jonge kinderen met luchtwegklachten. *Huisarts Wet* 2008;51(13):657-62.

Inleiding Veel jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten worden behandeld met inhalatiecorticosteroiden (ICS). Het is echter onduidelijk of dit zinvol is.

Doel We onderzochten de effectiviteit van behandeling met ICS bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk.

Methode We voerden een gerandomiseerd dubbelblind placebocontroleerd onderzoek uit bij kinderen tussen de 1 en 5 jaar met recidiverende luchtwegklachten. Kinderen kwamen in aanmerking voor het onderzoek als de huisarts een onderhoudsbehandeling overwoog te starten in verband met astmaachtige klachten. De kinderen kregen 6 maanden lang fluticason propionaat of een placebo (2 maal daags 2 pufjes 50 microg via dosisaerosol met voorzetkamer). Na 1, 3 en 6 maanden kwamen de kinderen naar de onderzoekscentra voor de metingen. De ouders noteerden de luchtwegklachten en het gebruik van noodmedicatie in dagboekjes. De longfunctie werd gemeten met twee kindvriendelijke technieken.

Resultaten We konden 96 van de 136 gescreende kinderen includeren. Zij werden at random toegewezen aan 1 van de 2 behandelgroepen. In beide groepen verbeterden de klachten gedurende de onderzoeksperiode. Aan het eind was de mate van luchtwegklachten in beide groepen vergelijkbaar. Ook de longfunctie verschilde niet tussen de groepen.

Conclusie ICS zijn niet effectief bij alle jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten bij wie de huisarts behandeling overweegt. Bij het merendeel van de jonge kinderen verdwijnen de klachten in de loop van de tijd vanzelf. Een afwachtend

beleid, eventueel met symptomatische behandeling, zal volstaan voor deze groep.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 196, 9700 AD Groningen: dr. S. Schokker, onderzoeker; prof.dr. T. van der Molen, hoogleraar Astma en COPD in de huisartsenpraktijk; Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Kindergeneeskunde Beatrix Kinderziekenhuis: dr. E.M.W. Kooi, kinderarts-in-opleiding; Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Kindergeneeskunde Beatrix Kinderziekenhuis, sectie Kinderlongziekten en Kinderallergologie: prof.dr. E.J. Duiverman, hoogleraar Kinderlongziekten; Medisch Centrum Leeuwarden, afdeling Kindergeneeskunde: T.W. de Vries, kinderarts; Isala klinieken, Prinses Amalia Kinderkliniek, afdeling Kindergeneeskunde: dr. P.L.P. Brand, kinderlongarts; Erasmus MC, afdeling Epidemiologie & Biostatistiek: dr. P.G.H. Mulder, biostatisticus. Correspondentie: s.schokker@med.umcg.nl.

Mogelijke belangenverstremming: Paul Brand ontving in de afgelopen vijf jaar vergoedingen voor het geven van nascholing van de firma Glaxo SmithKline, subsidie voor onderzoek en voor het aanstellen van onderzoekspersoneel van de firma's Glaxo SmithKline, Astra Zeneca en Nycomed, en vergoedingen voor het geven van advies aan de firma's Glaxo SmithKline, Nycomed en Merck Sharp & Dohme. De afdeling Epidemiologie & Biostatistiek van het Erasmus MC, werkgever van P.G.H. Mulder, is financieel gecompenseerd door Glaxo SmithKline voor de bijdrage die hij aan dit artikel heeft geleverd.

Financiering: Dit onderzoek is financieel mogelijk gemaakt door Glaxo-SmithKline en subsidie van de Stichting Astmabestrijding.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Schokker S, Kooi EMW, De Vries TW, Brand PLP, Mulder PGH, Duiverman EJ, Van der Molen T. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:88-97.

jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk nog onduidelijk is.

Wij wilden bepalen hoe effectief ICS zijn bij kinderen tussen de 1 en 5 jaar die met recidiverende luchtwegklachten bij de huisarts komen. Daarvoor voerden wij een *multicentre* gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek uit.

Methoden

Wij geven hier slechts een beknopte weergave van de methoden. Voor details verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel in *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*.

Patiënten

We stuurden schriftelijke informatie over het onderzoek naar huisartsen in de omgeving van de drie onderzoekscentra (Groningen, Leeuwarden en Zwolle). Van juni 2001 tot en met januari 2003 selecteerden de huisartsen kinderen tussen de 1 en 5 jaar met astma-achtige klachten bij wie zij onderhoudsmedicatie overwoegen. We excludeerden:

- kinderen die vanaf 4 weken voor de start van het onderzoek ICS hadden gebruikt;
- kinderen die vanaf 8 weken voor de start orale corticosteroiden hadden gebruikt;
- kinderen met andere longaandoeningen;
- kinderen met slecht gecontroleerde systemische aandoeningen;
- kinderen van wie de ouders de dagboekjes niet konden invullen;
- kinderen die de medicatie niet goed toegediend konden krijgen;
- kinderen die aan ander onderzoek deelnamen.

Voor inclusie moesten de kinderen in de *run in*-periode van 2 weken op minimaal 7 dagen luchtwegklachten hebben gehad. Om dit te achterhalen noteerden de ouders in een dagboekje de luchtwegklachten en het gebruik van een kortwerkend bèta-2-sympathomimeticum (salbutamol) bij klachten van hun kind.

De kinderen die voldeden aan de bovengenoemde criteria zijn gerandomiseerd. We hebben één keer bloed bij hen afgenomen voor onderzoek naar het aantal eosinofielen, het totaal IgE, en specifiek IgE tegen inhalatie- en voedselallergenen (Phadiatop® en Fx5E). Ouders kregen schriftelijk en mondeling informatie over het onderzoek en ondertekenden het toestemmingsformulier.

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Medisch Ethische Commissies van de genoemde onderzoekscentra gaven goedkeuring aan het onderzoek.

Interventies

De onderzoeksperiode duurde 6 maanden. In die periode namen de kinderen 2 keer per dag 2 pufjes van 50 microg fluticason propionaat of een placebo. Zij inhaleerden het middel via een dosisaerosol met voorzetkamer (Babyhaler®), met een mondstuk of een mondkapje. De computer genereerde een randomisatie-

Wat is bekend?

- ▶ Kinderen tot 5 jaar hebben vaak recidiverende luchtwegklachten.
- ▶ Inhalatiecorticosteroiden zijn de eerste keus voor een onderhoudsbehandeling bij astma.
- ▶ De diagnose astma is moeilijk te stellen bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten.
- ▶ De effectiviteit van ICS bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten is onduidelijk.

Wat is nieuw?

- ▶ Het effect van ICS op luchtwegklachten en de longfunctie bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten is vergelijkbaar met een placebo.
- ▶ Luchtwegklachten gaan bij het merendeel van de kinderen vanzelf over. Daarom zal een afwachtend beleid, eventueel met symptomatische behandeling, volstaan.
- ▶ Behandelaren moeten alert zijn op het placebo-effect als ze ICS voorschrijven aan jonge kinderen: niet elke verbetering is per definitie het gevolg van de behandeling.

lijst waarmee de medicatie in blokken van 4 werd toegewezen. De kinderen, hun ouders en de onderzoekers/artsen kenden de groepsindeling niet en zij konden de behandelingen niet van elkaar onderscheiden. Het gebruik van salbutamol bij klachten was in beide groepen toegestaan.

Uitkomstmaten

De nulmeting vond plaats na de *run in*-periode van 2 weken. Verdere metingen werden na 1, 3 en 6 maanden behandeling uitgevoerd in 1 van de 3 onderzoekscentra.

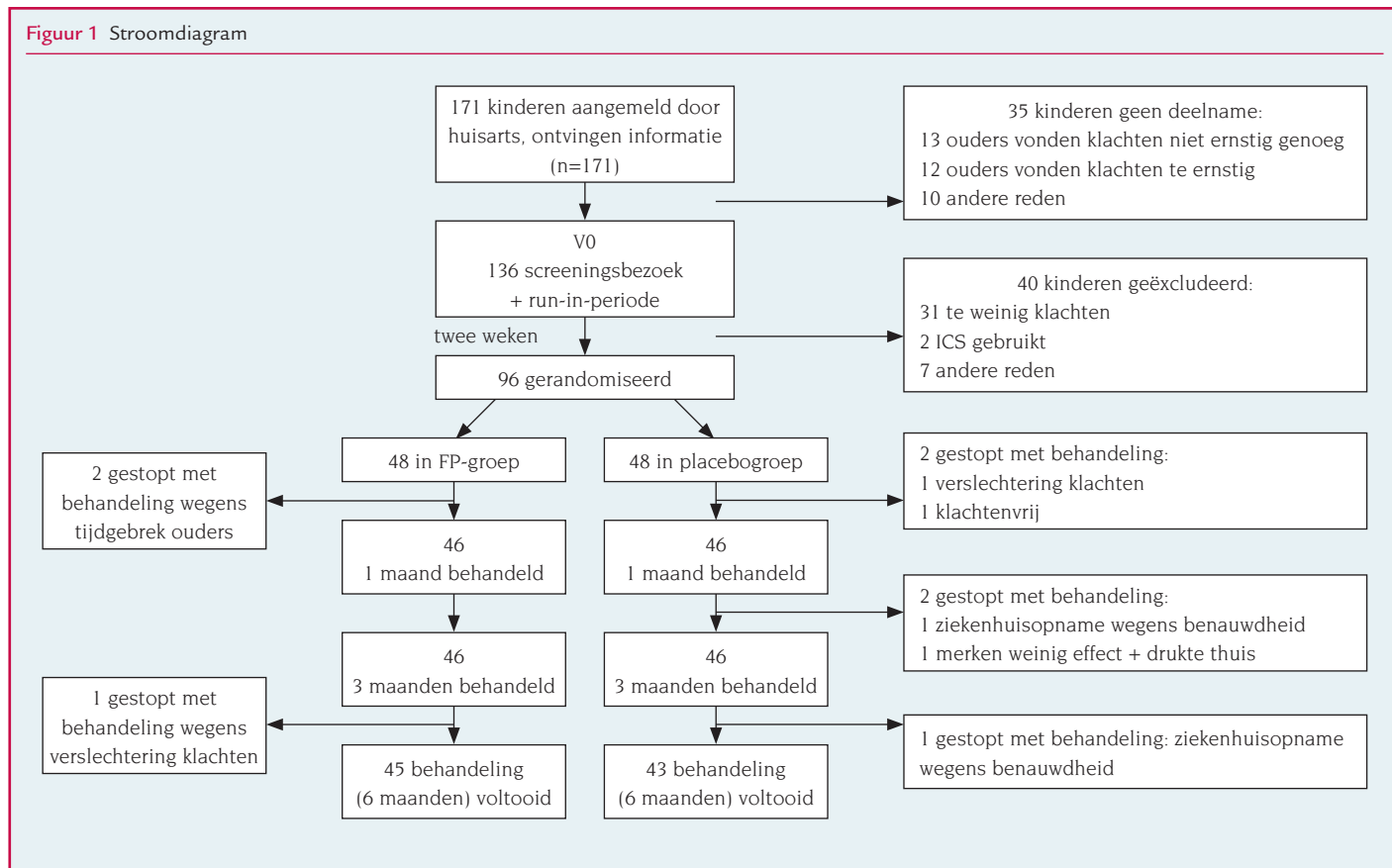
De ouders van de kinderen scoorden 's avonds en 's ochtends het hoesten, piepen en de kortademigheid bij hun kind op een schaal van 0-3 (0=geen klachten; 1=mild, 2=matig, 3=ernstig) en noteerden de scores in een dagboekje. Op basis hiervan berekenden we somscores. Allereerst onze primaire uitkomstmaat: de dagelijkse symptoomscore over 24 uur (schaal 0-18). Daarnaast de symptoomscore overdag (schaal 0-9) en de nachtelijke symptoomscore (schaal 0-9).

Secundaire uitkomstmaten waren het percentage symptomvrije dagen/nachten, het gebruik van salbutamol bij klachten (noodmedicatie), bijwerkingen (*adverse events*) en longfunctie. De longfunctie is gemeten met methodes die geschikt zijn voor jonge kinderen: de interruptertechniek en de geforceerde oscillatietechniek.¹⁰⁻¹²

Statistische analyse

De steekproefomvang was gebaseerd op een eerder onderzoek naar de effectiviteit van ICS bij kinderen gedurende een periode van 3 maanden.¹³ Om een verschil van 0,9 punten vast te kunnen stellen in de symptoomscore tussen de behandelgroepen waren 66 deelnemers in elke behandelgroep nodig (2-zijdige alfa = 0,05; power = 90%).

Figuur 1 Stroomdiagram



We bepaalden het verschil in de primaire uitkomst met een variantie-analyse voor herhaalde metingen (SAS PROC MIXED). De bijbehorende schattingsmethode corrigeert een eventuele vertekening door ontbrekende waarden zo goed mogelijk, waardoor we voldeden aan het *intention to treat*-principe. De *run in*-score is als co-variabele in de analyse meegenomen. Longfunctievariabelen zijn op dezelfde manier geanalyseerd, waarbij we corrigeerden voor lengte, gewicht, leeftijd en gebruik van luchtwegverwijder. Voor de kans op een symptoomvrije dag of nacht per meetmoment en per groep gebruikten we het logistische model, waarbij we rekening hielden met herhaalde metingen per kind (SAS PROC GLIM met GEE-methode). Het percentage symptoomvrije dagen van een kind tijdens de *run in*-periode namen we in de analyse mee als co-variabele. Behandel-effecten (Fluticasonpropionaat (FP) versus placebo) zijn uitgedrukt in *odds ratio's* met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI). We analyseerden het gebruik van noodmedicatie via Poisson regressie-analyse, waarbij we rekening hielden met herhaalde metingen per kind (SAS PROC GLIM met GEE-methode). Behandelingseffecten zijn hier uitgedrukt in *rate ratio's* met 95%-BI. We vergeleken het percentage kinderen met een *adverse event* (AE) en het aantal AE's tussen de twee groepen met respectievelijk Fisher's exacte toets en de Mann-Whitney toets. Verder onderzochten we exploratief via interactietermen of een aantal *baseline*-kenmerken het behandelingseffect op de primaire uitkomstmaten beïnvloedden. Dit ging bijvoorbeeld om de familiegeschiedenis, de leeftijd waarop de klachten zijn begonnen en passief roken.

Resultaten

In totaal waren 182 huisartsen geïnteresseerd in het onderzoek. Zij kregen nadere informatie over het onderzoek en formulieren om geschikte kinderen aan te melden bij de onderzoeker. De huisartsen hebben 171 kinderen aangemeld. Ouders van 136 kinderen gaven toestemming om aan het onderzoek deel te nemen. Zij werden met hun kind uitgenodigd voor een screeningsbezoek (zie *figuur 1*). De ouders van de 35 kinderen die niet mee wilden doen hadden hiervoor uiteenlopende redenen. Zo wilden 12 ouders geen risico lopen in de placebogroep terecht te komen, gezien de ernst van de klachten van hun kind. Ouders van 13 andere kinderen vonden de luchtwegklachten van hun kind juist te gering voor behandeling. Van de 136 gescreende kinderen moesten we er 40 excluderen na de *run in*-periode. De meerderheid van deze kinderen (n=31) had volgens het dagboekje te weinig klachten gehad. Na randomisatie van de 96 kinderen (uit 70 verschillende huisartsenpraktijken) bestonden beide behandelgroepen uit 48 kinderen. Tijdens de behandelingsperiode stopten 3 kinderen in de FP-groep: 2 vanwege tijdgebrek van de ouders en 1 omdat de luchtwegklachten verslechterden. In de placebogroep stopten 5 kinderen: 3 omdat de luchtwegklachten verslechterden (2 van hen zijn daarvoor in het ziekenhuis opgenomen), 1 omdat het geen klachten meer had en 1 vanwege drukte thuis en het gevoel van de ouders dat de behandeling weinig effect had.

De gemiddelde leeftijd van de 96 gerandomiseerde kinderen (onder wie 66 jongens) was 2,6 jaar.

Tabel 1 Kenmerken onderzoekspopulatie

	Fluticasonpropionaat (n=48)		Placebo (n=48)	
	SD	IQR	SD	IQR
Geslacht (jongen)	33		33	
Gemiddelde leeftijd	2,5	1,2	2,8	1,2
Gemiddelde lengte in cm	93*	11	95†	12
Gemiddeld gewicht in kg	14,5*	2,9	15,1†	3,3
Mediane (IQR) totaal IgE	33‡	11-75	29‡	9-84
Atopie (positieve Phadiatop®)	8†		10‡	
Eczeem	15		17	
Moeder gerookt tijdens zwangerschap	12		10	
Blootstelling aan passief roken	10		10	
Gebruik salbutamol tijdens <i>run in</i> -periode	38		37	
Gebruik van ICS in het verleden	15		21	
Mediane (IQR) symptoomscore (bereik 0-18)	1,9	1,1-3,2	2,7	1,4-3,7
Ernst van de klachten (door de ouders ervaren): mild/matig/ernstig	4/32/12		1/35/12	

Tenzij anders vermeld geven de getallen het aantal kinderen met het betreffende kenmerk weer
*n=45; †n=47; ‡n=46, IQR = Interquartile range

Tabel 2 Symptoomscores* en behandelresultaten

	Baseline		1 maand		3 maanden		6 maanden		Behandeleffect FP versus Pla	
	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI
Totale symptoomscore (0-18)										
- Fluticasonpropionaat			1,78	1,40-2,15	1,40	0,98-1,82	1,37	0,95-1,78		
- Placebo	2,74	2,34-3,15	2,03	1,66-2,41	1,67	1,26-2,08	1,13	0,72-1,54	-0,11	-0,56-0,35
Symptoomscore overdag (0-9)										
- Fluticasonpropionaat			0,97	0,76-1,18	0,77	0,52-1,01	0,75	0,53-0,97		
- Placebo	1,55	1,33-1,77	1,18	0,98-1,39	0,95	0,71-1,19	0,64	0,42-0,86	-0,094	-0,35-0,16
Nachtelijke symptoomscore (0-9)										
- Fluticasonpropionaat			0,81	0,64-0,99	0,62	0,43-0,82	0,60	0,40-0,81		
- Placebo	1,20	0,99-1,40	0,86	0,69-1,04	0,72	0,52-0,91	0,49	0,29-0,69	-0,0072	-0,22-0,21

*Gemiddelde waarden gecorrigeerd voor baseline. Lagere scores betekenen minder klachten

Tabel 1 laat de baselinekenmerken van de twee behandelgroepen zien.

De symptoomscore vertoonde een significante verbetering van klachten in beide groepen: de FP- en de placebogroep. We vonden geen verschil in verbetering tussen de groepen (tabel 2).

Tabel 3 laat zien dat het percentage symptoomvrije dagen/nachten in beide groepen is toegenomen, met opnieuw geen verschil tussen de groepen. Ook rond het gebruik van noodmedicatie vonden we geen statistisch significante verschillen tussen beide behandelgroepen.

De bijwerkingen (*adverse events*) die zijn opgetreden tijdens het onderzoek in beide behandelgroepen staan in tabel 4.

In de placebogroep verergerden de klachten van 2 kinderen zodanig dat zij in een ziekenhuis werden opgenomen. Het aantal kinderen met bijwerkingen verschilde niet tussen de groepen: 30 in de FP-groep en 29 in de placebogroep.

De waarden van de longfunctie hebben betrekking op de kinderen bij wie het op alle meetmomenten is gelukt een longfunctiemeting uit te voeren met de interruptertechniek (Rint) en/of geforceerde oscillatietechniek (FOT). De 57 kinderen met succesvolle Rintmetingen (24 in de FP-groep en 33 in de placebogroep) waren met een gemiddelde leeftijd van 3,3 jaar jonger dan de 39 kinderen met succesvolle FOT-metingen (14 in de FP-groep en 25 in de

placebogroep; gemiddelde leeftijd 3,7 jaar). Bij aanvang van het onderzoek waren er geen verschillen tussen de longfuncties van de twee behandelgroepen. Met uitzondering van een trend in het voordeel van de FP-groep ($p=0,058$) op 1 FOT-parameter, namelijk de frequentieafhankelijkheid, vonden wij geen verschillen tussen de groepen.

Behalve het totaal IgE op baseline vonden wij geen factoren (zoals eczeem, roken van moeder tijdens zwangerschap, longfunctie op baseline) die het behandelresultaat beïnvloedden.

Discussie

Ons onderzoek laat zien dat behandelingen met ICS of met een placebo geen verschillen opleveren in de luchtwegklachten van jonge kinderen die daarmee bij de huisarts kwamen. In beide groepen verbeterden de klachten evenveel. Bij het merendeel van de jonge kinderen met luchtwegklachten zal een afwachtend beleid, eventueel met symptomatische behandeling, volstaan aangezien de klachten na verloop van tijd vaak verdwijnen.

Een pilotonderzoek in Engeland naar de effectiviteit van ICS bij kinderen in een huisartsenpopulatie leverde vergelijkbare resultaten op.¹⁴

Het voorschrijven van ICS in de huisartsenpraktijk aan jonge kinderen met luchtwegklachten is echter heel gangbaar. Dit onder-

Tabel 3 Symptoomvrije dagen/nachten en gebruik van salbutamol

	Baseline		1 maand		3 maanden		6 maanden		Behandelingseffect (FP vs Pla)	
	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	Gem	95%-BI	OR	95%-BI
<i>Symptoomvrije dagen (%)</i>										
- Fluticasonpropionaat	26	17-35	46	38-55	57	48-66	62	52-71	0,99	0,64-1,53
- Placebo			40	33-49	56	47-65	69	60-77		
<i>Symptoomvrije nachten (%)</i>										
- Fluticasonpropionaat	41	31-50	56	47-64	70	61-79	72	61-80	0,95	0,61-1,46
- Placebo			56	48-64	66	58-74	79	71-85		
<i>Gebruik salbutamol bij klachten overdag</i>									RR	95%-BI
- Fluticasonpropionaat	0,72	0,55-0,94	0,44	0,32-0,62	0,37	0,24-0,58	0,37	0,22-0,63	0,77	0,54-1,11
- Placebo			0,53	0,38-0,74	0,56	0,39-0,79	0,31	0,20-0,49		
<i>Nachtelijk gebruik salbutamol bij klachten*</i>										
- Fluticasonpropionaat	0,15	0,11-0,20	0,10	0,062-0,16	0,066	0,030-0,15	0,11	0,056-0,23	1,16	0,60-2,24
- Placebo			0,080	0,048-0,13	0,11	0,071-0,17	0,056	0,029-0,11		
RR per bezoek (voor <i>nachtelijk</i> gebruik van salbutamol bij klachten) FP vs Pla			1,24	0,63- 2,43	0,59	0,23-1,53	2,01	0,75-5,34		

*Significant interactie (behandeling bezoek) effect (p=0,020)

Tabel 4 Bijwerkingen in beide groepen gedurende de behandelingsperiode

	Fluticasonpropionaat		Placebo	
	Aantal bijwerkingen	Aantal kinderen met die bijwerking	Aantal bijwerkingen	Aantal kinderen met die bijwerking
<i>Ernstig</i>				
- ziekenhuisopname wegens verslechtering luchtwegklachten	0	0	2	2
<i>Mild/matig</i>	75	30	64	29
- verergering van luchtwegklachten	20	14	20	14
- bovenste luchtweginfectie	17	11	16	13
- koorts	17	13	9	7
- otitis media	5	4	3	3
- overige	16	11	16	8

Overige: bijwerkingen die weinig worden gerapporteerd (≤ 5), zoals waterpokken, huiduitslag, diarree enzovoort

zoek geeft aanleiding tot heroverweging van het veelvuldig gebruik van ICS. Er zijn nog onvoldoende aanwijzingen dat behandeling met ICS astma kan voorkomen. Integendeel, recente publicaties concluderen dat behandeling met ICS geen modulerend effect heeft op het beloop van de klachten.^{8,15}

Nationale en internationale richtlijnen noemen ICS als eerste keus voor de onderhoudsbehandeling van astma ter verbetering van de klachten, longfunctie en om het aantal exacerbaties te verminderen – zowel voor volwassenen als voor kinderen.^{3,4,16} Terwijl ons onderzoek geen effect van ICS laat zien, toonden meerdere andere onderzoeken juist positieve effecten aan van ICS bij kinderen.⁶⁻⁹ We kunnen deze tegenstrijdige resultaten mogelijk verklaren aan de hand van de selectie van patiënten: een heterogene groep jonge kinderen met luchtwegklachten zoals de huisarts die ziet versus een streng geselecteerde groep kinderen bij wie de diagnose astma zeer waarschijnlijk is.

De interpretatie van onze onderzoeksresultaten kan beïnvloed zijn door de groepsgrootte en de kenmerken van de onderzoekspopulatie. De inclusie van kinderen liet helaas te wensen over: in totaal zijn er in anderhalf jaar tijd 171 kinderen aangemeld. Van de 135

gescreende kinderen moesten we er 40 excluderen, onder wie 31 kinderen die te weinig klachten hadden tijdens de *run in*-periode. Daardoor konden we slechts 96 kinderen includeren, in plaats van de benodigde 132. Inclusieproblemen komen vaak voor. Verschillende factoren speelden hierbij een rol.¹⁷ De belangrijkste reden was waarschijnlijk het feit dat de huisarts de ouders tijdens het consult moest informeren over het onderzoek. Toch is gebrek aan power waarschijnlijk niet de reden dat we geen verschil vonden tussen de groepen. De omvang van 48 kinderen per groep levert (onder dezelfde aannames) namelijk een power van 79% op.

Het is mogelijk dat wij meer kinderen met voorbijgaande klachten hebben geïncludeerd dan onderzoeken die wel positieve effecten van ICS vonden.^{6,9} Wij benadrukken echter dat de onderzoekspopulatie bestaat uit kinderen bij wie de huisarts overwoog te starten met ICS. We kunnen de resultaten onzes inziens generaliseren naar de groep kinderen bij wie de huisarts in de klinische praktijk afweegt of hij wel of niet zal gaan behandelen. Door kinderen in de huisartsenpraktijk te recrutereren, includeerden wij wellicht meer kinderen met mildere klachten dan bij onderzoeken in ziekenhuispopulaties, waar meestal kinderen met ernstigere

klachten worden behandeld. Vonden we misschien geen positief effect omdat de klachten op *baseline* zo gering waren dat er geen ruimte was voor verbetering? Dat is volgens ons geen goede verklaring. Een score van 2,7 op een schaal van 0 tot 18 (waarbij een hogere score meer en ernstigere klachten betekent) is inderdaad niet hoog en impliceert milde klachten. De resultaten laten echter zien dat beide groepen een verbetering registreren, tot een gemiddelde score van respectievelijk 1,4 en 1,1 in de ICS- en placebogroep. Deze resultaten geven aan dat er wel degelijk ruimte was voor verbetering, maar dat er geen verschil was in gemiddelde verandering tussen beide groepen.

Wij benadrukken dat we alleen op groepsniveau conclusies kunnen trekken. Het onderzoek gaf helaas niet voldoende handvaten voor behandelingsadviezen voor subgroepen of individuele kinderen. Wij realiseren ons terdege dat sommige kinderen met luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk wel baat hebben bij ICS, maar de selectie van deze kinderen op voorhand is niet mogelijk.

In dit onderzoek kozen we voor ICS als onderhoudsbehandeling. Wij beseffen dat er in de praktijk niet altijd sprake zal zijn van continue behandeling. Ouders zijn geneigd te stoppen met medicatie als het kind geen klachten meer heeft en huisartsen schrijven ICS niet alleen als onderhoudsmedicatie voor, maar ook voor gebruik in periodes met klachten (korte kuren ICS). Een onderzoek bij jonge kinderen met een verhoogde kans op astma en periodieke luchtwegklachten liet geen effect zien van kortdurende ICS-behandeling.¹⁸ Er is dan ook onvoldoende bewijs om deze vorm van ICS-behandeling te adviseren.

Verder maakt ons onderzoek duidelijk dat ICS als proefbehandeling follow-upbezoeken vereist om de klachten te monitoren. Een verbetering van de klachten kan spontaan zijn, en de huisarts moet zich realiseren dat hij de ICS mogelijk kan afbouwen of stoppen.

Samenvattend concluderen wij dat onderhoudsbehandeling met ICS gedurende een periode van zes maanden bij jonge kinderen die met recidiverende luchtwegklachten bij de huisarts komen, geen meerwaarde heeft. De rol van ICS bij behandeling van deze heterogene groep kinderen, bij wie het lastig is de diagnose astma te stellen, is nog onduidelijk. Het merendeel van deze kinderen heeft klachten die vanzelf voorbij gaan, waardoor een afwachtend beleid zal volstaan, eventueel met symptomatische behandeling. Dit neemt niet weg dat onderhoudstherapie met ICS zinvol en effectief kan zijn, ook op deze jonge leeftijd. We hebben echter in de praktijk nog geen adequate manier om de kinderen te selecteren die daar baat bij zullen hebben.

Dankwoord

Wij danken alle kinderen, ouders en huisartsen die aan dit onderzoek hebben meegewerkt.

Literatuur

- 1 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- 2 Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.
- 3 Bindels PJE, Van der Wouden JC, Ponsioen BP, Brand PLP, Salome PL, Van Hensbergen W, et al. NHG-Standaard Astma bij kinderen. Tweede herziening. *Huisarts Wet* 2006;49:557-72.
- 4 Duiverman EJ, Brackel HJL, Merkus PJFM, Rottier BL, Brand PLP. Voor de praktijk - Richtlijn 'Astma-behandeling bij kinderen' van kindergeneeskundigen (2e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1909-13.
- 5 Boehmer AL, Merkus PJ. Asthma therapy for children under 5 years of age. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:34-41.
- 6 Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
- 7 Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:407-20.
- 8 Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
- 9 Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:587-90.
- 10 McKenzie SA, Bridge PD, Pao CS. Lung function tests for pre-school children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:37-45.
- 11 Merkus PJFM, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, De Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children - Measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1350-5.
- 12 Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026-41.
- 13 Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
- 14 Baxter-Jones ADG, Helms PJ. Early introduction of inhaled steroids in wheezing children presenting in primary care. A pilot study. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1618-26.
- 15 Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
- 16 Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respir Care* 2008;53:751-67.
- 17 Van der Wouden JC, Blankenstein AH, Huibers MJ, Van der Windt DA, Stalman WA, Verhagen AP. De wet van Lasagna. Problemen bij het werven van patiënten voor onderzoek in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2007;50:650-5.
- 18 Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Inter-mittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.